

骨髓增生异常综合征患者铁代谢参数异常和铁过载状况的研究

宋陆茜 郑晴晴 肖超 郭娟 吴东 苏基滢 周立宇 常春康

【摘要】 目的 研究骨髓增生异常综合征(MDS)患者铁代谢参数和临床特征。**方法** 对2015年6月至2016年3月间初诊未经祛铁治疗的94例MDS患者的铁代谢参数和临床特征进行回顾性调查。**结果** 94例初治MDS患者中,71例(75.53%)贫血,56例(59.57%)存在输血依赖,52例(55.32%)存在铁过载。IPSS低危/中危-1较中危-2/高危铁过载多见($P<0.01$)。铁过载组和非铁过载组比较,血清铁(SI)升高[36.5(8.5~64.7) $\mu\text{mol/L}$ 对 25.2(3.7~45.3) $\mu\text{mol/L}$, $P<0.01$],转铁蛋白饱和度(TSAT)降低[43.5%(12.2%~77.2%)对 53.4%(14.8%~97.5%), $P<0.01$],不稳定细胞铁(LCI)及细胞内活性氧簇(ROS)差异无统计学意义。靶器官(心、肝、胰岛等)功能临床资料比较中,铁过载组ALT及B型钠尿肽前体分别为25(3~158)U/L及190(6~4281)ng/L,均明显高于非铁过载组的16(5~80)U/L及84(12~2275)ng/L($P=0.03$ 及 $P=0.05$)。难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)患者与非RARS患者铁代谢参数差异均无统计学意义($P>0.05$),输血依赖程度和输血量显著影响SI、TSAT及SF(P 值均 <0.01),但LCI及ROS组间差异无统计学意义。无输血依赖、非铁过载的38例患者中,骨髓红系病态造血、幼红细胞比例增高组LCI水平显著增高。**结论** 初治MDS患者贫血及输血依赖现象较为常见,输血频率和输血量显著影响铁代谢参数。而无输血依赖的非铁过载患者骨髓红系病态造血、幼红细胞比例增高影响LCI水平,LCI可以作为衡量铁过载和铁分布重要的早期指标。

【关键词】 骨髓增生异常综合征; 铁超负荷; 不稳定细胞铁; 活性氧

基金项目:国家自然科学基金(81570108)

Study of abnormal iron metabolism parameters and iron overload in patients with myelodysplastic syndromes Song Luxi, Zheng Qingqing, Xiao Chao, Guo Juan, Wu Dong, Su Jiyong, Zhou Liyu, Chang Chunkang. Department of Hematology, Shanghai No.6 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Chang Chunkang, Email: changchunkang@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the abnormalities of iron metabolism parameters, the prevalence and risk factors of iron overload and clinical characteristics of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods** Retrospective investigation was used to observe abnormal iron metabolism parameters and clinical characteristics of newly diagnosed 94 MDS patients in our center from June 2015 to March 2016. **Results** Of 94 patients, 71 (75.53%) had a hemoglobin level of less than 100 g/L at diagnosis. Iron overload was observed in 52 (55.32%) of 94 MDS patients, in which a higher prevalence of iron overload was observed in low risk groups (IPSS low/Int-1 risk groups) than higher risk groups (Int-2/high risk groups). Higher levels of serum iron (SI) [36.5(8.5–64.7) mmol/L vs 25.2(3.7–45.3) mmol/L, $P<0.01$], transferrin saturation (TSAT) [43.5(12.2–77.2)% vs 53.4(14.8–97.5)%, $P<0.01$] and serum ferritin (SF) were observed in iron overload group. No differences of labile cellular iron (LCI) and reactive oxygen species (ROS) were observed between two groups ($P=0.88$, $P=0.06$). As the results of clinical complication of iron overload, alanine aminotransferase (ALT) [25(3–158) U/L vs 16(5–80) U/L, $P=0.03$] and type B natriuretic peptide precursor (proBNP) [190(6–4281) ng/L vs 84(12–2275) ng/L, $P=0.05$] levels were increased in iron overload group. There was no significant difference in iron metabolism parameters between patients with refractory anemia (RARS) and non RARS patients ($P>0.05$). Both frequency and volume of RBC transfusion had a significant effect on all iron metabolism parameters (SI,

TSAT and SF) ($P < 0.01$) except LCI and ROS. Excluded the patients with history of blood transfusion and SF levels over 1 000 $\mu\text{g/L}$, higher levels of LCI were mainly observed in dysplastic erythropoiesis and increased bone marrow erythroblasts ratio groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** The main cause of iron overload in MDS is chronic transfusion therapy. Both frequency and intensity of transfusion regimen have a main effect on iron metabolism parameters. LCI levels are mainly increased in newly diagnosed patients with the abnormalities of iron metabolism and have a stronger association with dysplastic erythropoiesis and increased bone marrow erythroblasts ratio. As the toxic fraction of iron and its negative impact on MDS, iron overload monitoring and chelation treatment decision can also be supported by LCI.

【Key words】 Myelodysplastic syndromes; Iron overload; Labile cell iron; Reactive oxygen species

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570108)

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组造血干细胞克隆性异质性疾病,以骨髓无效造血、外周血细胞减少为特征。MDS克隆的基因不稳定性常常可导致疾病进展,有不超过32%的患者会转化为急性白血病。80%~85%的MDS患者在诊断时即存在贫血($\text{HGB} < 100 \text{ g/L}$)^[1]。生理状态下,体内铁的吸收、转运、存储及分布等铁代谢、铁稳态与红系造血相适应,反之铁代谢及铁稳态的失衡常与MDS的发病、病程及预后密切相关^[2]。本文我们描述MDS患者中铁代谢参数与氧化应激特征及其影响因素,以期更充分理解MDS铁过载的特征。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2015年6月至2016年3月本中心初诊的94例MDS患者,所有患者根据《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014年版)》^[3]进行骨髓红系病态造血的评估、分型及预后分组,定义IPSS低危/中危-1为较低风险组,中危-2/高危为较高风险组。依据《铁过载诊断与治疗的中国专家共识》^[4],在排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等因素的影响后,以血清铁蛋白(SF) $> 1\,000 \mu\text{g/L}$ 诊断为铁过载。根据患者输血史定义为无输血依赖组(8周红细胞悬液输注量 $< 1 \text{ U}$)、低输血依赖组(LTD)(8周红细胞悬液输注量 $\geq 1 \text{ U}$ 且 $< 4 \text{ U}$)及高输血依赖组(HTD)(8周红细胞悬液输注量 $\geq 4 \text{ U}$)。本研究征得我院伦理委员会批准,样本的取得均经患者或委托人知情同意。

2. 铁代谢参数的检测:抽取患者外周血20 ml,行血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、SF、红细胞生成素(EPO)检测。SI、TIBC采用亚铁嗉比色法测定,转铁蛋白饱和度($\text{TSAT} = \text{SI} / \text{TIBC} \times 100\%$);SF、EPO通过放射免疫法测定。

3. 不稳定细胞铁(LCI)的测定:参照文献[5]方

法,应用钙荧光素乙酰氧基甲酯(CA-AM)荧光淬灭法,通过外周血样本加和不加铁螯合剂去铁酮(L1)后上流式细胞仪检测钙荧光素淬灭的平均荧光强度(MFI)的差值来反映LCI的相对水平。

4. 细胞内活性氧簇(ROS)的检测:采用2',7'-二氯荧光黄双乙酸盐(DCFH-DA)法,通过流式细胞仪检测血样本细胞内二氯荧光黄的MFI间接判定细胞内ROS水平。

5. 统计学处理:应用SPSS 17.0及GraphPad 5.0软件进行数据分析,计量资料以中位数(最小值~最大值)表示,组间差异比较采用秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本资料:94例MDS患者中男52例,女42例,中位年龄60(21~88)岁。难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD)23例、难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞(RARS)15例、难治性血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)27例、难治性贫血伴原始细胞过多-1/2型(RAEB-1/2)29例。其中,IPSS评分较低风险组68例,较高风险组26例。初诊时中位HGB为65(40~154)g/L,71例(75.53%)患者初诊时 $\text{HGB} < 100 \text{ g/L}$,表现为贫血,其中56例(59.57%)存在输血依赖(LTD 31例,HTD 25例),27例(28.72%)既往红细胞输注量 $\geq 10 \text{ U}$ 。

2. 铁过载组和非铁过载组临床特征比较:全部94例MDS患者中,铁过载组52例,占55.32%;非铁过载组42例。铁过载组与非铁过载组一般临床特征见表1。IPSS较低风险组患者更易发生铁过载($P < 0.01$),不同疾病亚型间铁过载的发生率差异无统计学意义($P = 0.15$)。组间比较显示,铁过载组较非铁过载组贫血显著($P < 0.01$),输血依赖及红细胞

输注量 ≥ 10 U 更为多见($P < 0.01$)。铁代谢参数中,铁过载组 SI、TSAT 明显高于非铁过载组(P 值均 < 0.01),而 LCI 及 ROS 组间差异无统计学意义(P 值分别为 0.88、0.06)。而靶器官(心、肝、胰岛)功能临床资料比较中,ALT 及 B 型钠尿肽前体(proBNP)差异有统计学意义($P=0.03$ 及 0.05)。

2. 不同因素对 MDS 患者铁代谢及氧化应激参数的影响:RARS 组与非 RARS 组各种铁代谢及 ROS 参数差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05);而按输血的依赖程度及输血量分组,SI、TSAT 及 SF 组间差异有统计学意义(P 值均 < 0.01),但 LCI 及 ROS 组间差异无统计学意义(P 值均 > 0.05),结果详见表 2。

3. 骨髓红系病态造血及骨髓幼红细胞比例对 LCI 的影响:94 例 MDS 中临床资料完整的患者共 72 例,按有无骨髓红系病态造血分组,骨髓红系病态造血组(45 例)LCI 为 346.40(6.31~2 521.51),而相

应无红系病态造血组(27 例)LCI 为 171.1(0.14~939.23);按骨髓幼红细胞比例是否增高分组,幼红细胞比例增高组(40 例)LCI 为 244.32(0.14~1 021.49),而无幼红细胞比例增高组(32 例)LCI 为 317.70(6.31~2 521.51),差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。进一步分析 72 例患者中无输血依赖、非铁过载的 38 例患者,骨髓红系病态造血组(20 例)LCI 为 354.23(151.95~860.96),而无红系病态造血组(18 例)LCI 为 153.05(12.46~324.50);幼红细胞比例增高组(21 例)LCI 为 320.60(151.95~860.96),无幼红细胞比例增高组(17 例)LCI 为 182.60(12.46~324.50),两组差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)。

讨 论

MDS 是一组常见的造血干细胞克隆性异质性疾,以骨髓无效造血、外周血细胞减少为特征。文献总结临床上有 60%~80% MDS 患者发病时因为

表 1 94 例骨髓增生异常综合征(MDS)铁过载、非铁过载患者组临床及铁代谢参数特征比较

临床及铁代谢参数特征	铁过载组(52 例)	非铁过载组(42 例)	P 值
中位年龄[岁, M (范围)]	57(21~84)	61(24~88)	0.87
性别例数(男/女)	26/26	26/16	0.19
疾病亚型[例数(%)]			0.15
RCUD	11(21.15)	12(28.57)	
RARS	7(13.47)	8(19.05)	
RCMD	20(38.46)	7(16.67)	
RAEB-1/2	14(26.92)	15(35.71)	
IPSS 分组[例数(%)]			< 0.01
低危/中危-1	44(84.62)	24(57.14)	
中危-2/高危	8(15.38)	18(42.86)	
输血依赖[例数(%)]	42(80.77)	14(33.33)	< 0.01
红细胞输注量 ≥ 10 U[例数(%)]	25(48.08)	2(4.76)	< 0.01
HGB[g/L, M (范围)]	62(40~150)	80(43~154)	< 0.01
骨髓红系比例[M (范围)]	0.328(0~0.860)	0.442(0.020~0.905)	0.09
血清铁[$\mu\text{mol/L}$, M (范围)]	36.5(8.5~64.7)	25.2(3.7~45.3)	< 0.01
TIBC[$\mu\text{mol/L}$, M (范围)]	43.5(12.2~77.2)	44.4(19.5~68.1)	0.85
TSAT[%, M (范围)]	43.5(12.2~77.2)	53.4(14.8~97.5)	< 0.01
LCI [M (范围)]	187.89(0.14~2 521.51)	166.40(6.31~860.96)	0.88
ROS[M (范围)]	73.68(13.61~331.41)	66.70(5.50~225.69)	0.06
EPO[U/L, M (范围)]	2 434(23~19 365)	123(3~6 824)	< 0.01
ALT[U/L, M (范围)]	25(3~158)	16(5~80)	0.03
空腹胰岛素[mU/L, M (范围)]	10.6(0.7~45.9)	11.5(4.7~18.6)	0.68
胰岛素 C 肽[$\mu\text{g/L}$, M (范围)]	2.98(0.84~10.14)	3.04(1.76~4.97)	0.62
空腹血糖[mmol/L, M (范围)]	6.01(4.59~16.68)	5.72(4.59~11.45)	0.18
B 型钠尿肽前体[ng/L, M (范围)]	190(6~4 281)	84(12~2 275)	0.05

注:RCUD:难治性血细胞减少伴单系发育异常;RARS:难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞;RCMD:难治性血细胞减少伴多系发育异常;RAEB-1/2:难治性贫血伴原始细胞过多-1/2 型;TIBC:总铁结合力;TSAT:转铁蛋白饱和度;LCI:不稳定细胞铁;ROS:活性氧簇

表 2 不同因素对骨髓增生异常综合征患者铁代谢及氧化应激参数的影响[M(范围)]

组别	例数	血清铁 ($\mu\text{mol/L}$)	总铁结合力 ($\mu\text{mol/L}$)	转铁蛋白饱和度 (%)	血清铁蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	不稳定细胞铁	活性氧簇
疾病亚型							
RARS	15	30.8 (16.9~47.6)	39.3 (26.7~51.4)	90.6 (42.6~97.8)	983.4 (350.4~3 999.4)	145.23 (14.60~589.25)	75.42 (13.61~158.60)
非 RARS 组	79	33.6 (3.7~64.7)	44.3 (12.2~77.2)	79.20 (14.8~100.0)	1 103.2 (10.8~7 207.8)	172.57 (0.14~2 521.51)	50.99 (5.50~331.41)
是否输血依赖							
无输血依赖	38	23.7 (9.0~56.8) ^a	46.0 (30.4~77.2)	51.1 (14.8~98.4) ^a	584.0 (10.8~4 330.2) ^a	230.65 (0.73~1 021.49)	44.46 (5.50~316.64)
低输血依赖	31	35.5 (3.7~47.6) ^a	43.5 (12.2~60.9)	91.8 (19.0~100.0) ^a	1 303.3 (38.2~7 207.8) ^a	110.44 (0.14~2 521.51)	62.36 (13.61~225.69)
高输血依赖	25	35.6 (12.7~64.7) ^a	40.5 (26.7~72.7)	95.2 (46.0~100.0) ^a	1 967.0 (350.4~6 175.0) ^a	136.73 (14.60~589.25)	68.47 (31.35~331.41)
红细胞输注量							
0 U	20	19.8 (9.0~56.8) ^a	43.8 (30.4~77.2)	49.6 (14.8~92.4) ^a	541.8 (10.8~4 330.2) ^a	164.33 (0.14~1 021.49)	44.46 (5.50~98.50)
1~9 U	47	30.8 (3.7~49.3) ^a	44.3 (12.2~68.9)	72.3 (19.0~100.0) ^a	944.4 (38.2~7 207.8) ^a	171.55 (6.31~939.23)	55.48 (6.77~316.64)
≥ 10 U	27	37.6 (12.7~64.7) ^a	42.2 (26.7~72.7)	95.7 (44.8~100.0) ^a	1 866.6 (143.4~6 175.0) ^a	172.57 (14.60~2 521.51)	52.30 (13.61~331.41)

注: RARS: 难治性贫血伴环状铁粒幼红细胞; 无输血依赖: 8 周红细胞输注量 < 1 U; 低输血依赖: 8 周红细胞输注量 $\geq 1 \sim < 4$ U; 高输血依赖: 8 周红细胞输注量 ≥ 4 U。a: 组间差异有统计学意义

红系病态造血而表现为症状性贫血,并随着疾病的进展,其中 80%~90% 的患者发生输血依赖^[1-2]。本研究观察与之基本一致,本研究入组患者初诊时中位 HGB 为 65 (40~154) g/L, 71 例 (75.53%) 表现为贫血,其中输血依赖比例为 42.55%,既往输血量 ≥ 10 U 者占 28.72%。输血依赖及高输血量现象在初诊 MDS 患者中较为常见。

铁既是参与红系造血的重要原料,又作为氧化还原反应的重要催化剂,通过影响到体内氧化应激水平影响骨髓造血机能。铁代谢和铁稳态通常与红系造血相适应以维持正常的生理功能^[6]。在 MDS 疾病状态下,一方面尤其是对于低、中危患者目前尚缺乏特别有效的治疗方案,输血支持治疗也是最常用的治疗措施,所以长期输血带来的外源性铁过量摄入,致使的铁过载最终不可避免,与我们结果显示的 52 例 (55.32%) 患者存在铁过载一致。本研究在除去 MDS 患者中由于不恰当的过度补充铁剂抗贫血治疗和骨髓抑制性治疗所导致的红系生成减少铁利用降低等促进铁过载形成等其他摄入及利用因素后,结果证实 MDS 铁过载组输血依赖和大量输血例数差异有统计学意义 ($P < 0.01$),所以可以认为长期和大量输血是 MDS 铁过载的重要原

因, ALT 和 proBNP 的组间差异进一步证实了铁存储脏器(肝脏、心脏等)的功能损害。

另一方面,在 MDS 骨髓红细胞无效造血的病理状态下,处于成熟过程中的高比例的幼红细胞会分泌释放生长分化因子 15 (GDF15)^[7] 和 (或) 扭转原肠胚形成同系物 1 (TWSG1)^[8], 两者均可抑制肝脏产生铁调素^[9], 该激素刺激肠道膳食铁吸收和异常调节巨噬细胞系统释放存储铁的信号^[10-11], 使患者体内铁蓄积不断增多和铁失衡, 长期过量的铁超过了患者体内转铁蛋白结合能力, 导致不稳定血浆铁 (LPI) 异常蓄积, 快速被细胞摄入后导致 LCI 异常升高, LCI 具有较强的氧化还原活性, 催化 ROS 的产生^[12]。随后的异常氧化应激导致了脂类、蛋白质类和 DNA 的氧化、细胞死亡和器官的功能损害^[2]。奇怪的是, 作为铁代谢及铁平衡的病理生理机制的核心环节, LCI 是过载铁的毒性成分, ROS 则是其效应组分, 本研究结果均未显示出二者在铁蛋白水平、输血依赖及输血量的组间差异, 此外骨髓红细胞比例、骨髓红系病态造血、幼红细胞比例增高也未显示出 LCI 水平的差异 ($P > 0.05$)。但是在除去输血依赖、铁过载的混杂因素后, 进一步分析后发现其中 38 例无输血依赖非铁过载患者骨髓红系病态造血、

幼红细胞比例增高患者 LCI 水平显著增高。因此,长期慢性输血治疗是 MDS 患者铁过载的主要原因,而骨髓红系病态造血、幼红细胞比例增高经由分泌过量的 GDF15 和 TWSG1 后,通过铁调素刺激肠道膳食铁吸收和异常调节巨噬细胞系统释放存储铁促成铁过载和铁分布失衡的早期形成机制之一,但却不是主要原因,且极易受到输血引发的外源性过量铁及高血清铁蛋白储存铁水平的影响。这也反过来解释了在临床工作中,我们很少观察得到初诊 MDS 患者单独由 MDS 红细胞无效造血而导致 SF>1 000 $\mu\text{g/L}$ 的现象的原因^[13]。

此外,本研究所有 MDS 铁代谢参数中,LCI 是铁的毒性形式,直接反映了铁代谢和铁失衡状态^[6],我们通过流式细胞术检测胞质中 LCI 与膜渗透性螯合剂 calcein-AM 结合后荧光淬灭变化方法来反映 LCI 水平的变化,在临床上往往也认为其与可螯合铁池等量^[14],但是本研究我们观察到的 LCI 在不同输血负荷、不同 SF 水平组间及 RARS 组与非 RARS 组间结果差异无统计学意义,我们推测在输血相关的较严重铁过载患者中细胞内铁可能存在过饱和现象或不同的存在形式,其实际值可能超出检出值,这样的推测可以解释铁过载患者在取得有效铁螯合治疗(SF 水平下降)后骨髓造血功能并不能随之得到相应改善的现象。而对于 RARS 亚型的 LCI 结果,我们认为是过载的细胞内铁以颗粒形式存在于线粒体内这种特殊的细胞内铁分布状态^[15]所导致的,其实际值可能超过检测值。所以 LCI 是 MDS 患者在没有输血状态下、储存铁指标铁蛋白处于相对低水平时衡量铁代谢和铁分布的较为理想的早期指标,对于 RARS 亚型可能并不完全适用。

综上所述,MDS 患者贫血和输血依赖现象较为常见,大多数患者由于输血依赖及无效造血共同造成铁过载。铁过载病程缓慢而隐匿,但其发生率较高且危害严重,LCI 可以作为衡量铁过载和铁分布的早期重要的理化指标。将 LCI 应用于铁过载的临床诊断、疗效评价和治疗随访过程中,并同步监测体内 ROS,结合当前已常规应用的铁代谢参数指标,将会有助于 MDS 患者获得准确铁过载评价及铁螯合治疗,并有助于临床工作者对 MDS 铁过载的理解和铁螯合治疗评估。

参考文献

- [1] Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes[J]. N Eng J Med, 2009, 361:1872-1885. doi: 10.1056/NEJMra0902908.
- [2] Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications [J]. Ann Hematol, 2011, 90(1):1-10. doi: 10.1007/s00277-010-1091-1.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042-1048. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.023.
- [4] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8):572-574. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.08.021.
- [5] Prus E, Fibach E. Flow cytometry measurement of the labile iron pool in human hematopoietic cells[J]. Cytometry A, 2008, 73(1):22-27. doi: 10.1002/cyto.a.20491.
- [6] Bresgen N, Eckl PM. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism[J]. Biomolecules, 2015, 5(2):808-847. doi: 10.3390/biom5020808.
- [7] 赵佑山. GDF15 在铁过载及红系生成中的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(2):537-541.
- [8] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells[J]. Blood, 2009, 114(1): 181-186. doi: 10.1182/blood-2008-12-195503.
- [9] 秦燕, 刘红, 阮舒, 等. 检测骨髓增生异常综合征输血依赖患者 Hepcidin 水平的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 758-761. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.008.
- [10] 常春康, 张曦, 肖超, 等. 铁调素的表达与调节机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(4):1030-1033.
- [11] Kaplan J, Ward DM, De Domenico I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias [J]. Int J Hematol, 2011, 93(1):14-20. doi: 10.1007/s12185-010-0760-0.
- [12] Breuer W, Shvartsman M, Cabantchik ZI. Intracellular labile iron [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40(3):350-354. doi: 10.1016/j.biocel.2007.03.010.
- [13] Gattermann N. Clinical consequences of iron overload in myelodysplastic syndromes and treatment with chelators [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2005, 19(suppl 1):13-17.
- [14] Cabantchik ZI. Labile iron in cells and body fluids: physiology, pathology, and pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2014, 5:45. doi: 10.3389/fphar.2014.00045.
- [15] Zhu Y, Li X, Chang C, et al. SF3B1-mutated myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts harbors more severe iron overload and corresponding over-erythropoiesis[J]. Leuk Res, 2016, 44:8-16. doi: 10.1016/j.leukres.2016.02.011.

(收稿日期:2016-06-06)

(本文编辑:刘爽)